

#7

Docket No. 217543US0CONT/

IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

IN RE APPLICATION OF: Yukio IINO, et al.

SERIAL NO: 10/029,871

FILED: December 31, 2001

FOR: HETEROCYCLIC COMPOUNDS AND MEDICAL USE THEREOF

GAU: 1624

EXAMINER:



466

REQUEST FOR PRIORITY

RECEIVED

APR 09 2002

TECH CENTER 1600/2900

ASSISTANT COMMISSIONER FOR PATENTS
WASHINGTON, D.C. 20231

SIR:

- ☒ Full benefit of the filing date of International Application Number PCT/JP00/04298, filed June 29, 2000, is claimed pursuant to the provisions of 35 U.S.C. §120.
- ☐ Full benefit of the filing date of U.S. Provisional Application Serial Number , filed , is claimed pursuant to the provisions of 35 U.S.C. §119(e).
- ☒ Applicants claim any right to priority from any earlier filed applications to which they may be entitled pursuant to the provisions of 35 U.S.C. §119, as noted below.

In the matter of the above-identified application for patent, notice is hereby given that the applicants claim as priority:

| <u>COUNTRY</u> | <u>APPLICATION NUMBER</u> | <u>MONTH/DAY/YEAR</u> |
|----------------|---------------------------|-----------------------|
| JAPAN | 11-187959 | July 1, 1999 |
| JAPAN | 2000-071706 | March 15, 2000 |

Certified copies of the corresponding Convention Application(s)

- ☒ are submitted herewith
- ☐ will be submitted prior to payment of the Final Fee
- ☐ were filed in prior application Serial No. filed
- ☐ were submitted to the International Bureau in PCT Application Number .
Receipt of the certified copies by the International Bureau in a timely manner under PCT Rule 17.1(a) has been acknowledged as evidenced by the attached PCT/IB/304.
- ☐ (A) Application Serial No.(s) were filed in prior application Serial No. filed ; and
(B) Application Serial No.(s)
 - ☐ are submitted herewith
 - ☐ will be submitted prior to payment of the Final Fee

Save PRIORITY Papers

RECEIVED

Respectfully Submitted,

OBLON, SPIVAK, McCLELLAND,
MAIER & NEUSTADT, P.C.

WILLIAM E. BEAUMONT
REGISTRATION NUMBER 30,996

Norman F. Oblon
Registration No. 24,618



22850

Tel. (703) 413-3000

10/02871

0800088



日本国特許庁
JAPAN PATENT OFFICE

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office

出願年月日
Date of Application:

1999年 7月 1日

出願番号
Application Number:

平成11年特許願第187959号

RECEIVED

[ST.10/C]:

[JP1999-187959] APR 09 2002

出願人
Applicant(s):

味の素株式会社

TECH CENTER 1600/2900

2002年 2月 8日

特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office

及川耕造

出証番号 出証特2002-3006487

【書類名】 特許願

【整理番号】 99-138

【提出日】 平成11年 7月 1日

【あて先】 特許庁長官殿

【発明の名称】 複素環化合物及びその医薬用途

【請求項の数】 14

【発明者】

【住所又は居所】 神奈川県川崎市川崎区鈴木町 1 - 1 味の素株式会社
医薬研究所内

【氏名】 飯野 幸生

【発明者】

【住所又は居所】 神奈川県川崎市川崎区鈴木町 1 - 1 味の素株式会社
医薬研究所内

【氏名】 藤田 康一

【発明者】

【住所又は居所】 神奈川県川崎市川崎区鈴木町 1 - 1 味の素株式会社
医薬研究所内

【氏名】 小平 有子

【発明者】

【住所又は居所】 神奈川県川崎市川崎区鈴木町 1 - 1 味の素株式会社
医薬研究所内

【氏名】 畑中 敏宏

【発明者】

【住所又は居所】 神奈川県川崎市川崎区鈴木町 1 - 1 味の素株式会社
医薬研究所内

【氏名】 竹鼻 健司

【発明者】

【住所又は居所】 神奈川県川崎市川崎区鈴木町 1 - 1 味の素株式会社
医薬研究所内

特平 1 1 - 1 8 7 9 5 9

【氏名】 小林 幹

【特許出願人】

【識別番号】 000000066

【氏名又は名称】 味の素株式会社

【代表者】 江頭 邦雄

【電話番号】 03-5250-8178

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 011202

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 要約書 1

【プルーフの要否】 要

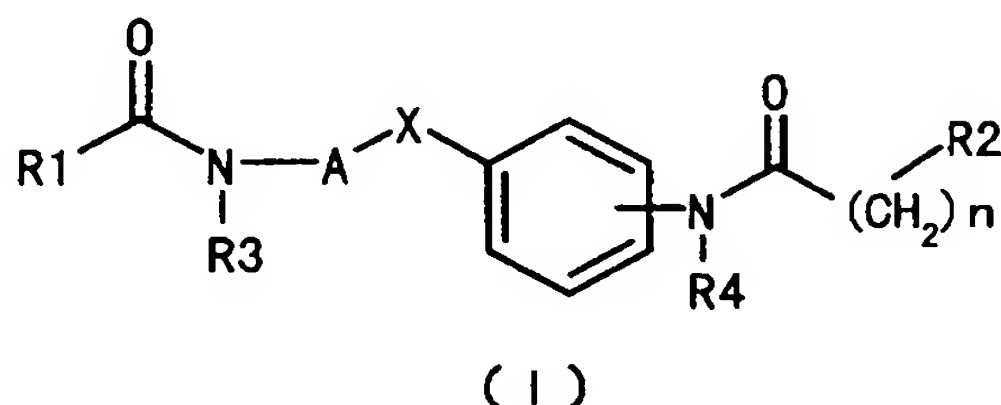
【書類名】 明細書

【発明の名称】 複素環化合物及びその医薬用途

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 下記一般式 (I)

【化 1】



〔式中、R 1 は置換基を有するシクロアルキル基、または置換基を有するシクロアルケニル基を、R 2 は置換基を有していてもよいアルキル基、置換基を有していてもよいシクロアルキル基、置換基を有していてもよいシクロアルケニル基、置換基を有していてもよいアリール基、または置換基を有していてもよく 1 以上のヘテロ原子を有する芳香族複素環基を示し、R 3 は水素原子、またはアルキル基を示し、R 4 は水素原子、またはアルキル基を示し、-X- は -O-、-O-CHR 5 -, -CHR 6 -O-, -O-CO-, -CO-O-, -O-CS-, -CS-O-, -S-, -SO-, -SO 2 -, -S-CHR 7 -, -CHR 8-S-, -S-CO-, -CO-S-, -S-CS-, -CS-S-, -SO 2-NR 9 -, -NR 10-SO 2 -, -NR 11 -, -NR 12-CHR 13 -, -CHR 14-NR 15 -, -CO-, -C(=NOR 16) -, -C(=CHR 17) -, -CO-CHR 18 -, -CHR 19-CO-, -CO-NR 20 -, -NR 21-CO-, -CR 22R 23 -, -CHR 24-CHR 25 -, または -CR 26=CR 27- (ここで、R 5、R 6、R 7、R 8、R 18、R 19、R 22、R 26、R 27 は水素原子、またはアルキル基のいずれかを示し、R 9、R 10、R 11、R 12、R 15、R 16、R 17、R 20、R 21 は水素原子、アルキル基、またはアシル基のいずれかを示し、R 13、R 14 は水素原子、またはアルキル基のいずれかを示し、R 24、R 25 は水素原子、水酸基、またはアルキル基のいずれかを示し、R 23 は水素原子、水酸基、置換基

を有していてもよいアルキル基、メルカプト基、アルコキシ基、アルキルチオ基、アシルオキシ基、アルキル基もしくはアミノ保護基で置換されていてもよいアミノ基、カルボキシ基、アルコキシカルボニル基、アミノカルボニル基、またはシアノ基を示す)を示し、 n は0～6から選ばれる整数を示し、 $-A-$ は少なくとも一つ以上の窒素原子を含む芳香族複素環を示す]で示される複素環化合物、または製薬学的に許容されるその塩。

【請求項2】 一般式(I)の R_1 が置換基を有するシクロアルキル基である請求項1記載の複素環化合物または製薬学的に許容されるその塩。

【請求項3】 一般式(I)の R_1 が置換基を有するシクロプロピル基である請求項1記載の複素環化合物または製薬学的に許容されるその塩。

【請求項4】 一般式(I)の R_1 が2, 2-ジメチルシクロプロピル基又は2, 2-ジクロロシクロプロピル基のいずれかである請求項1記載の複素環化合物または製薬学的に許容されるその塩。

【請求項5】 一般式(I)の R_1 が2, 2-ジメチルシクロプロピル基又は2, 2-ジクロロシクロプロピル基のいずれかであり、 $-X-$ が、 $-O-$ 、 $-O-CHR_5-$ 、 $-CHR_6-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NR_{11}-$ 、または $-CR_{22}R_{23}-$ (ここで、 R_5 、 R_6 、 R_{22} は水素原子、またはアルキル基のいずれかを示し、 R_{11} は水素原子、アルキル基、またはアシル基のいずれかを示し、 R_{23} は水素原子、水酸基、置換基を有していてもよいアルキル基、メルカプト基、アルコキシ基、アルキルチオ基、アシルオキシ基、アルキル基もしくはアミノ保護基で置換されていてもよいアミノ基、カルボキシ基、アルコキシカルボニル基、アミノカルボニル基、またはシアノ基を示す)のいずれかである請求項1記載の複素環化合物または製薬学的に許容されるその塩。

【請求項6】 一般式(I)の R_1 が2, 2-ジメチルシクロプロピル基又は2, 2-ジクロロシクロプロピル基のいずれかであり、 X が酸素原子である請求項1記載の複素環化合物または製薬学的に許容されるその塩。

【請求項7】 一般式(I)の R_1 が2, 2-ジメチルシクロプロピル基又は2, 2-ジクロロシクロプロピル基のいずれかであり、 X が酸素原子であり、 $-A-$ が下図

【化 2】



で示される請求項 1 記載の複素環化合物または製薬学的に許容されるその塩。

【請求項 8】 一般式 (I) の R 1、R 2 が 2, 2-ジメチルシクロプロピル基又は 2, 2-ジクロロシクロプロピル基のいずれかである請求項 7 の複素環化合物または製薬学的に許容されるその塩。

【請求項 9】 一般式 (I) の R 1 が 2, 2-ジメチルシクロプロピル基又は 2, 2-ジクロロシクロプロピル基のいずれかであり、R 2 が置換基を有しても良いアリール基であり、n = 1 である請求項 7 記載の複素環化合物または製薬学的に許容されるその塩。

【請求項 10】 一般式 (I) の R 1 が置換基を有するシクロプロピル基である場合、シクロプロピル基上のカルボニル基の隣の炭素原子の絶対配置が S である請求項 3 乃至 9 の複素環化合物または製薬学的に許容されるその塩。

【請求項 11】 一般式 (I) の R 1 が置換基を有するシクロプロピル基である場合、シクロプロピル基上のカルボニル基の隣の炭素原子の絶対配置が R である請求項 3 乃至 9 の複素環化合物または製薬学的に許容されるその塩。

【請求項 12】 請求項 1 乃至 11 記載の複素環化合物または製薬学的に許容されるその塩を有効成分とする AP-1 または NF- κ B 活性化阻害剤。

【請求項 13】 請求項 1 乃至 11 記載の複素環化合物または製薬学的に許容されるその塩を有効成分とする炎症性サイトカイン産生阻害剤、マトリックスメタロプロテアーゼの産生阻害剤、または炎症性細胞接着因子発現阻害剤。

【請求項 14】 請求項 1 乃至 11 記載の複素環化合物または製薬学的に許容されるその塩を有効成分とする抗炎症剤、抗リウマチ剤、免疫抑制剤、癌転移抑制剤、または抗ウイルス剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は各種炎症性疾患の治療剤に関する。

【0002】

【従来の技術】

各種の炎症性疾患、リウマチ、免疫反応性疾患、癌転移、ウイルス性疾患は、炎症性サイトカインやマトリックスメタロプロテアーゼの異常産生、炎症性細胞接着因子の発現増加などによって引き起こされる事が知られている。これらの疾患に対する薬剤はこれまで多くの物が開発されてきてはいるが、さらに薬効が高く、副作用の少ない安全性の高い薬剤が求められていた。

【0003】

【発明が解決しようとする課題】

各種の慢性炎症性疾患は、細胞外からの持続的刺激により、様々なサイトカイン（特に炎症性のものとして、IL-1、IL-2、IL-6、IL-8、TNFなど）や接着因子、組織破壊酵素（マトリックスメタロプロテアーゼなど）などの炎症メディエーターが持続的に生産され、その結果病態が形成されていると考えられている。

これらの炎症メディエーターは細胞外からの刺激により、それらの遺伝子発現が活性化されて生産されるが、そのときに最も重要な役割を担うものが、AP-1やNF- κ Bとして知られる転写因子（TF）であり、AP-1やNF- κ Bの活性化を止めることができれば、炎症の増大化・慢性化を防ぐことができ、関節リウマチや種々の自己免疫疾患などの炎症性疾患の有望な治療法となることが予想される。

実際、細胞内のAP-1及びNF- κ Bの活性化を強く阻害するグルココルチコイドホルモン（GC）が強力な抗炎症剤ならびに免疫抑制剤として用いられているが、GCはホルモン作用からなる多彩な副作用及びリバウンド現象があり、医薬品としての使用は制限されるのが実状である。そこで本発明の課題は、薬効が高く、副作用が少ない、慢性炎症性疾患の治療用の医薬を開発し、提

供する事である。

【0004】

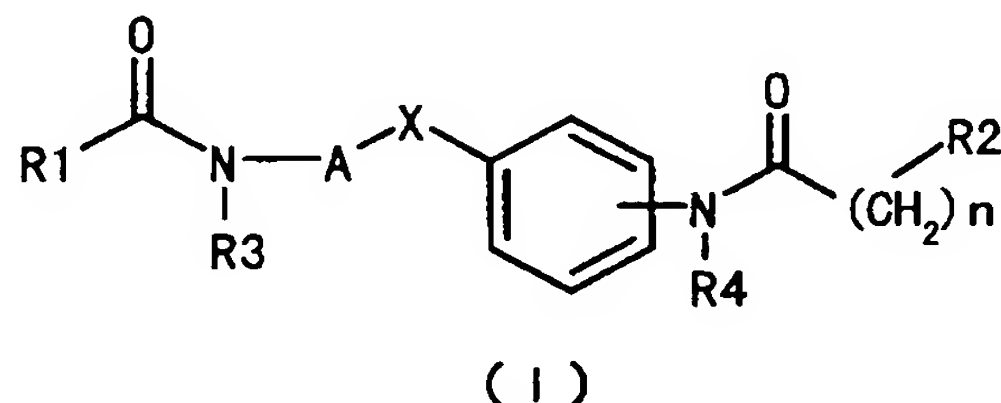
【課題を解決するための手段】

本発明者らは慢性炎症性疾患の治療薬として有用な、強力な A P - 1 または N F - k a p p a B 活性化阻害活性を持つ化合物を鋭意検討した結果、一般式 (I) で示される化合物が存在することを見だし、本発明を完成した。

すなわち本発明は、下記一般式 (I)

【0005】

【化3】



【0006】

〔式中、R 1 は置換基を有するシクロアルキル基、または置換基を有するシクロアルケニル基を、R 2 は置換基を有していてもよいアルキル基、置換基を有していてもよいシクロアルキル基、置換基を有していてもよいシクロアルケニル基、置換基を有していてもよいアリール基、または置換基を有していてもよく 1 以上のヘテロ原子を有する芳香族複素環基を示し、R 3 は水素原子、またはアルキル基を示し、R 4 は水素原子、またはアルキル基を示し、- X - は - O - 、 - O - C H R 5 - 、 - C H R 6 - O - 、 - O - C O - 、 - C O - O - 、 - O - C S - 、 - C S - O - 、 - S - 、 - S O - 、 - S O 2 - 、 - S - C H R 7 - 、 - C H R 8 - S - 、 - S - C O - 、 - C O - S - 、 - S - C S - 、 - C S - S - 、 - S O 2 - N R 9 - 、 - N R 1 0 - S O 2 - 、 - N R 1 1 - 、 - N R 1 2 - C H R 1 3 - 、 - C H R 1 4 - N R 1 5 - 、 - C O - 、 - C (= N O R 1 6) - 、 - C (= C H R 1 7) - 、 - C O - C H R 1 8 - 、 - C H R 1 9 - C O - 、 - C O - N R 2 0 - 、 - N R 2 1 - C O - 、 - C R 2 2 R 2 3 - 、 - C H R 2 4 - C H R 2 5 - 、または - C R 2 6 = C R 2 7 - (ここで、R 5 、R 6 、R 7 、R 8 、R 1 8 、

R 1 9、R 2 2、R 2 6、R 2 7は水素原子、またはアルキル基のいずれかを示し、R 9、R 1 0、R 1 1、R 1 2、R 1 5、R 1 6、R 1 7、R 2 0、R 2 1は水素原子、アルキル基、またはアシル基のいずれかを示し、R 1 3、R 1 4は水素原子、またはアルキル基のいずれかを示し、R 2 4、R 2 5は水素原子、水酸基、またはアルキル基のいずれかを示し、R 2 3は水素原子、水酸基、置換基を有していてもよいアルキル基、メルカプト基、アルコキシ基、アルキルチオ基、アシルオキシ基、アルキル基もしくはアミノ保護基で置換されていてもよいアミノ基、カルボキシ基、アルコキシカルボニル基、アミノカルボニル基、またはシアノ基を示す)を示し、nは0～6から選ばれる整数を示し、-A-は少なくとも一つ以上の窒素原子を含む芳香族複素環を示す]で示される複素環化合物、または製薬学的に許容されるその塩である。

【0007】

また、本発明は上記複素環化合物またはその製薬学的に許容されるその塩を有効成分とするAP-1またはNF- κ B活性化阻害剤、炎症性サイトカイン産生阻害剤、マトリックスメタロプロテアーゼの産生阻害剤、炎症性細胞接着因子発現阻害剤であり、抗炎症剤、抗リウマチ剤、免疫抑制剤、癌転移抑制剤、または抗ウイルス剤として用いることができる。

なお、上記化合物中のR 1が置換基を有するシクロアルキル基である本発明の複素環化合物または製薬学的に許容されるその塩の効果が高い。中でも特にR 1が置換基を有するシクロプロピル基、なかでも2, 2-ジメチルシクロプロピル基又は2, 2-ジクロロシクロプロピル基のいずれかであるか、R 1及びR 2が2, 2-ジメチルシクロプロピル基又は2, 2-ジクロロシクロプロピル基のいずれかである化合物、または、R 1が2, 2-ジメチルシクロプロピル基又は2, 2-ジクロロシクロプロピル基のいずれかであり、R 2が置換基を有しても良いアリール基である化合物の効果が高い。またこれらの中でも、n=1である化合物の効果が高い。

【0008】

【発明の実施の形態】

以下、本発明について詳述する。

本発明におけるハロゲン原子とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子などがあげられる。

【0009】

アルキル基とは、炭素数1～6の直鎖もしくは分岐鎖状のアルキル基を示し、具体的には例えばメチル基、エチル基、*n*-プロピル基、イソプロピル基、*n*-ブチル基、イソブチル基、*sec*-ブチル基、*tert*-ブチル基、*n*-ペンチル基、イソペンチル基、*tert*-ペンチル基、ネオペンチル基、2-ペンチル基、3-ペンチル基、*n*-ヘキシル基、2-ヘキシル基などがあげられ、好ましくはメチル基、エチル基などがあげられる。

【0010】

シクロアルキル基とは、炭素数3～6の環状アルキル基を示し、具体的には例えばシクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基などがあげられ、より好ましくはシクロプロピル基である。

【0011】

シクロアルケニル基とは、炭素数3～6の環状アルケニル基を示し、具体的には例えば、シクロプロペニル基、シクロブテニル基、シクロペンテニル基、シクロヘキセニル基などがあげられる。

ヘテロ原子とは、具体的には例えば酸素原子、硫黄原子、窒素原子などがあげられ、より好ましくは窒素原子である。

【0012】

アリール基とは、具体的には例えばフェニル基、ペンテニル基、インデニル基、ナフチル基、フルオレニル基などがあげられ、好ましくはフェニル基があげられる。

1以上のヘテロ原子を有する芳香族複素環基とは、具体的には例えば、ピラニル基、ピリジル基、ピリダジル基、ピリミジル基、ピラジル基、フリル基、チエニル基、ピロリル基、オキサゾリル基、イソキサゾリル基、チアゾリル基、イソチアゾリル基、イミダゾリル基、トリアゾリル基、テトラゾリル基、ピラゾリル基、フラザニル基、チアジアゾリル基、インドリル基などがあげられ、好ましくはピリジル基、ピリミジル基、イミダゾリル基、トリアゾリル基であり、より好

ましくはピリジル基である。

【0013】

酸化されていてもよい硫黄原子とは、具体的には-S-、-SO-または-SO₂-である。

【0014】

アシル基とは、炭素数1～6の直鎖もしくは分岐鎖状のアシル基または置換されていてもよいアリール基を有するアシル基であり、具体的には例えばホルミル基、アセチル基、プロピオニル基、ブチロイル基、イソブチロイル基、バレロイル基、イソバレロイル基、ピバロイル基、ヘキサノイル基、アクリロイル基、メタクリロイル基、クロトノイル基、イソクロトノイル基、ベンゾイル基、ナフトイル基などがあげられる。

【0015】

アシルオキシ基とは、炭素数1～6の直鎖もしくは分岐鎖状のアシルオキシ基または置換されていてもよいアリール基を有するアシルオキシ基を示し、具体的には例えばホルミルオキシ基、アセチルオキシ基、プロピオニルオキシ基、ブチロイルオキシ基、イソブチロイルオキシ基、バレロイルオキシ基、イソバレロイルオキシ基、ピバロイルオキシ基、ヘキサノイルオキシ基、アクリロイルオキシ基、メタクリロイルオキシ基、クロトノイルオキシ基、イソクロトノイルオキシ基、ベンゾイルオキシ基、ナフトイルオキシ基などがあげられる。

【0016】

アルコキシ基とは、炭素数1～6の直鎖または分岐鎖状のアルコキシ基を示し、具体的には例えばメトキシ基、エトキシ基、n-プロポキシ基、イソプロポキシ基、n-ブトキシ基、イソブトキシ基、sec-ブトキシ基、tert-ブトキシ基などがあげられ、より好ましくはメトキシ基、エトキシ基などがあげられる。

【0017】

アルキルチオ基とは、炭素数1～6の直鎖または分岐鎖状のアルキルチオ基を示し、具体的には例えばメチルチオ基、エチルチオ基、n-プロピルチオ基、イソプロピルチオ基、n-ブチルチオ基、イソブチルチオ基、sec-ブチルチオ基

、*tert*-ブチルチオ基などがあげられる。

【0018】

アルキル基で置換されていてもよいアミノ基とは、無置換またはアルキル基で一もしくは二置換されたアミノ基であり、そのアルキル基の例は前記「アルキル基」で示したものがあげられる。具体的には例えば、アミノ基、メチルアミノ基、エチルアミノ基、プロピルアミノ基、イソプロピルアミノ基、ジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基、ジプロピルアミノ基、ジイソプロピルアミノ基、メチルエチルアミノ基などがあげられる。

【0019】

アミノ保護基とは、通常用いられる保護基であり、アミノ基を諸反応から保護するものであれば特に限定されない。具体的には、ホルミル基、アセチル基、ピバロイル基などのアシル基；メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、*tert*-ブトキシカルボニル基、フルオレニル-9-メトキシカルボニル基などのアルコキシカルボニル基などがあげられる。

【0020】

アルコキシカルボニル基とは、具体的には例えばメトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロポキシカルボニル基、イソプロポキシカルボニル基、*n*-ブトキシカルボニル基、イソブトキシカルボニル基、*sec*-ブトキシカルボニル基、*tert*-ブトキシカルボニル基などがあげられる。

【0021】

R1における「置換基を有するシクロアルキル基」、「置換基を有するシクロアルケニル基」の「置換基を有する」とは、少なくとも1個以上の置換基により置換されていることを示し、該置換基は同一または異なってもよく、また置換基の位置は任意であって、特に限定されるものではない。具体的には例えば、ハロゲン原子、置換基を有していてもよいアルキル基、カルボキシ基、アルコキシカルボニル基、シアノ基、またはアルキル基もしくはアミノ保護基で置換されていてもよいアミノ基などを示す。

R1における「置換基を有するシクロプロピル基」の「置換基を有する」とは、少なくとも1個以上の置換基により置換されていることを示し、該置換基は同

一または異なっているとしてもよく、また置換基の位置は任意であって、特に限定されるものではない。具体的には例えば、ハロゲン原子、置換基を有しているもよいアルキル基、カルボキシ基、アルコキシカルボニル基、シアノ基、またはアルキル基もしくはアミノ保護基で置換されているもよいアミノ基などを示す。

【0022】

R²における「置換基を有しているもよいアルキル基」の「置換基を有しているもよい」とは、1個以上の置換基により置換されているもよいことを示し、該置換基は同一または異なっているとしてもよく、また置換基の位置は任意であって、特に限定されるものではない。具体的には例えば、ハロゲン原子、水酸基、アルコキシ基、カルボキシ基、アルコキシカルボニル基、シアノ基、またはアルキル基もしくはアミノ保護基で置換されているもよいアミノ基などを示す。

R²における「置換基を有しているもよいシクロアルキル基」、「置換基を有しているもよいシクロアルケニル基」の「置換基を有しているもよい」とは、1個以上の置換基により置換されているもよいことを示し、該置換基は同一または異なっているとしてもよく、また置換基の位置は任意であって、特に限定されるものではない。具体的には例えば、ハロゲン原子、置換基を有しているもよいアルキル基、水酸基、アルコキシ基、カルボキシ基、アルコキシカルボニル基、シアノ基、またはアルキル基もしくはアミノ保護基で置換されているもよいアミノ基などを示す。

R²における「置換基を有しているもよいアリール基」、「置換基を有しているもよく1以上のヘテロ原子を有する芳香族複素環基」の「置換基を有しているもよい」とは、環上に1～3個の置換基を有しているもよいことを示し、該置換基は同一または異なっているとしてもよく、また置換基の位置は任意であって、特に限定されるものではない。具体的には例えば、ハロゲン原子、置換基を有しているもよいアルキル基、水酸基、アルコキシ基、カルボキシ基、アルコキシカルボニル基、シアノ基、またはアルキル基もしくはアミノ保護基で置換されているもよいアミノ基などを示す。

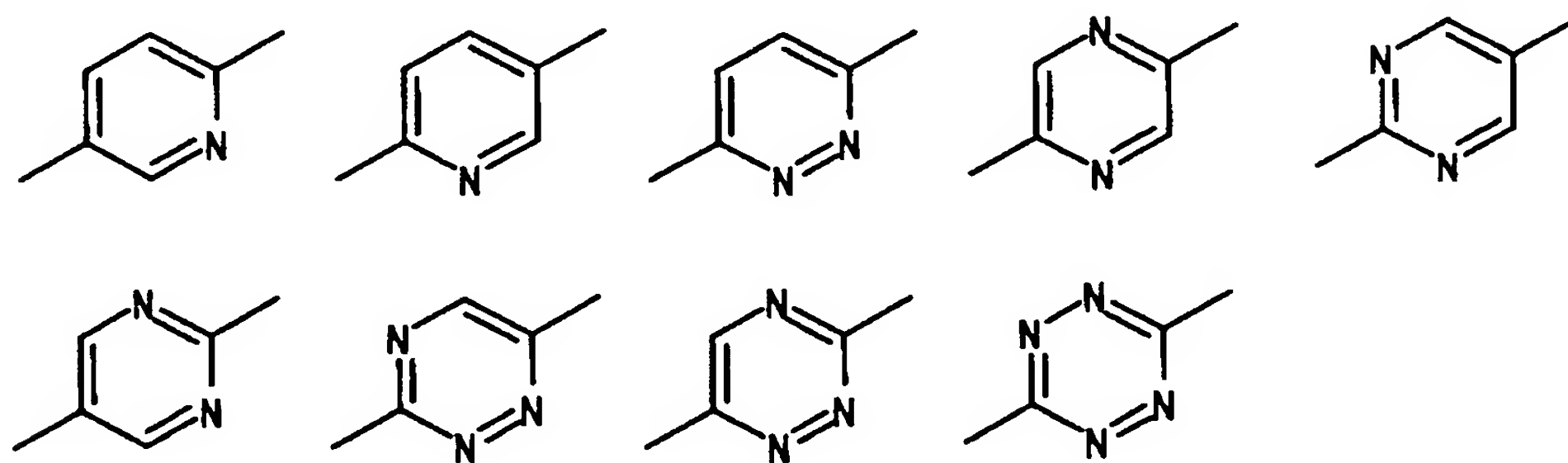
【0023】

—A—における「少なくとも一つ以上のヘテロ原子を含む芳香族複素環」とは

、炭素および窒素、酸素、イオウ、またはセレンなどで構成される5～7員の芳香族複素環をあらわし、具体的には例えば、ピリジン、ジヒドロピラン、ピリダジン、ピリミジン、ピラジン、トリアジン、テトラジン、ピロール、フラン、チオフェン、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、イミダゾール、トリアゾール、ピラゾール、フラザン、チアジアゾールなどがあげられ、好ましくは下図

【0024】

【化4】



【0025】

で表される芳香族複素環であり、より好ましくはピリジンである。

【0026】

製薬学的に許容される塩とは、具体的には例えば十分に酸性である本発明化合物についてはそのアンモニウム塩、アルカリ金属塩（ナトリウム塩、カリウム塩などが例示され、これらが好ましい）、アルカリ土類金属塩（カルシウム塩、マグネシウム塩などが例示され、これらが好ましい）、有機塩基の塩としてはたとえばジシクロヘキシルアミン塩、ベンザチン塩、N-メチル-D-グルカン塩、ヒドラバミン塩、アルギニンまたはリジンのようなアミノ酸の塩などが挙げられる。さらに十分に塩基性である本発明化合物についてはその酸付加塩、例えば塩酸、硫酸、硝酸、りん酸などの無機酸塩、または酢酸、乳酸、クエン酸、酒石酸、マレイン酸、フマル酸、モノメチル硫酸等の有機酸塩などが挙げられる。また、場合によっては含水物あるいは水和物であってもよい。

【0027】

なお本発明は、全ての光学異性体及び幾何異性体などの異性体、水和物、溶媒

和物もしくは結晶形を包含するものである。

【 0 0 2 8 】

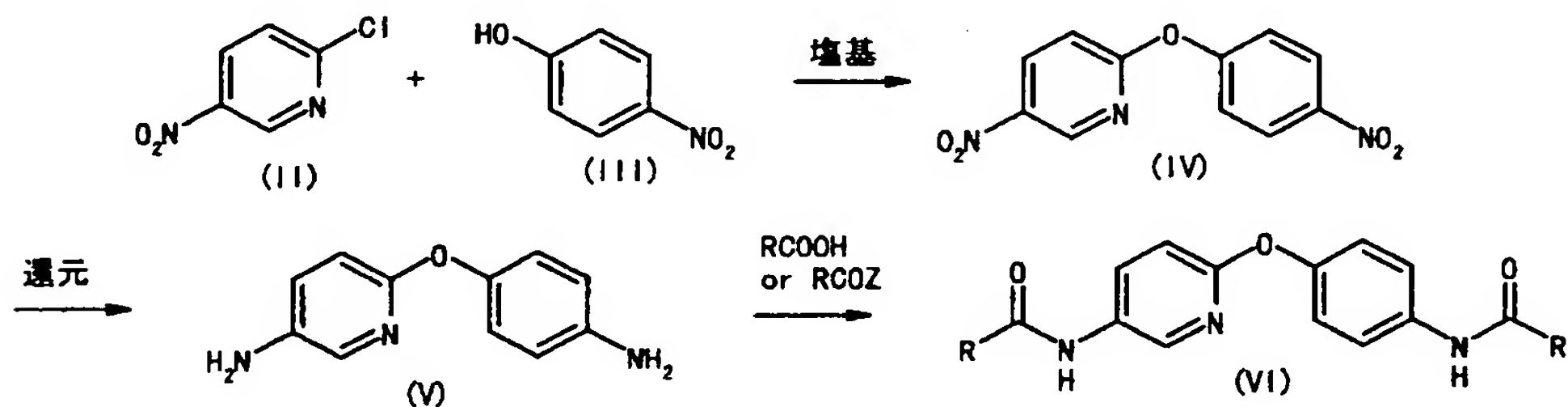
本発明の化合物は以下の方法により合成することができる。

例えば本発明の化合物（I）において、Xが酸素原子、

nが0で、Aがピリジンで、化合物の両端の構造が同一のものは、下記に示すように、対応するジアミン化合物を合成し原料とし、それぞれ対応する2当量以上の酸クロライド等の酸ハライドを塩基存在下反応させるか、または2当量以上のカルボン酸を縮合剤存在下反応させることにより目的とする化合物を得ることができる。

【 0 0 2 9 】

【化5】



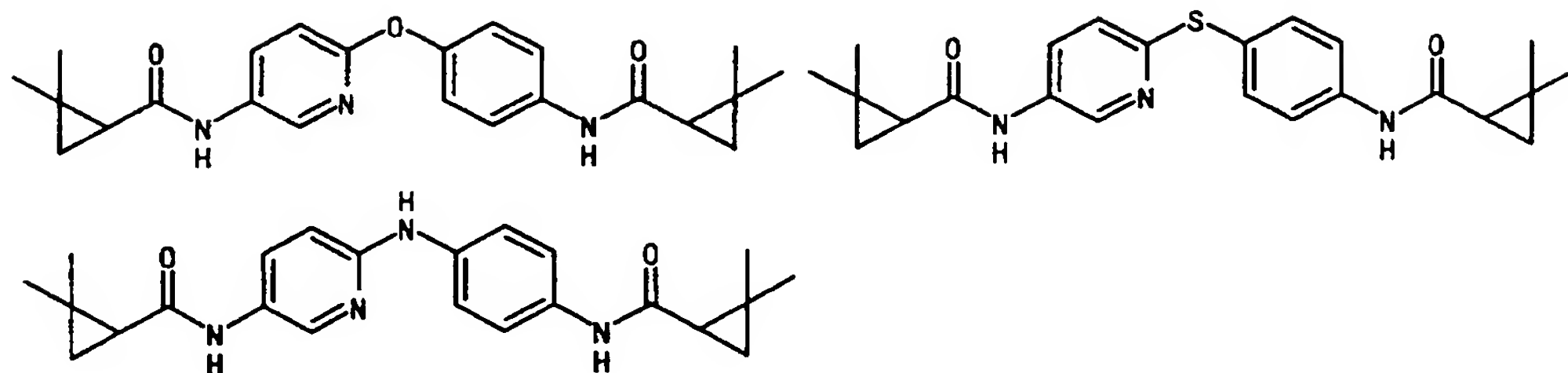
【 0 0 3 0 】

（Rは置換基を有するシクロアルキル基、または置換基を有するシクロアルケニル基を、Zはハロゲン原子を示す。）

このような反応により、例えば下記のような本発明の化合物を合成することができる。

【 0 0 3 1 】

【 化 6 】

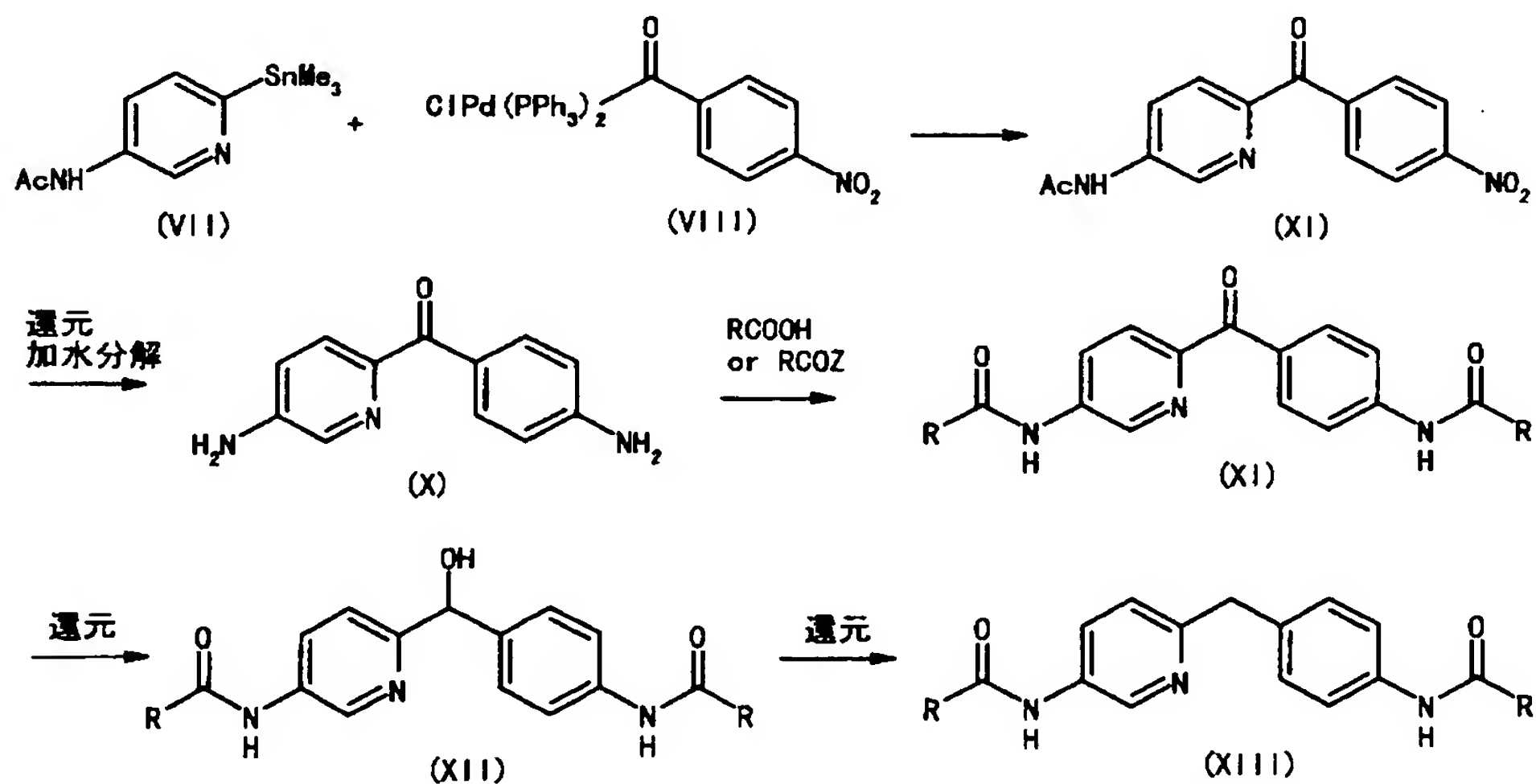


【 0 0 3 2 】

例えば本発明の化合物（I）において、Xが炭素原子、nが0で、Aがピリジンで、化合物の両端の構造が同一のものは、下記に示すように、対応するジアミン化合物を合成し、これを原料としてそれぞれ対応する2当量以上の酸クロライド等の酸ハライドを塩基存在下反応させるか、または2当量以上のカルボン酸を縮合剤存在下反応させることによりケトン体を合成し、これをさらに還元してアルコール体に、さらに還元してメチレン体を合成することができる。

【 0 0 3 3 】

【 化 7 】



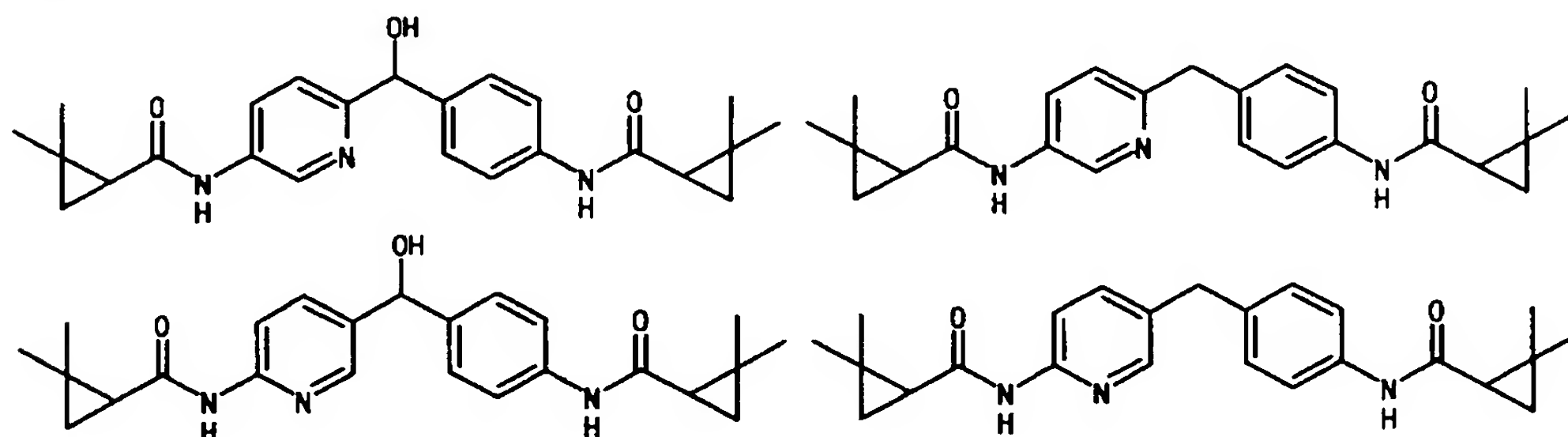
【 0 0 3 4 】

(Rは置換基を有するシクロアルキル基、または置換基を有するシクロアルケニル基を、Zはハロゲン原子を示す。)

このような反応により、例えば下記のような本発明の化合物を合成することができる。

【 0 0 3 5 】

【 化 8 】

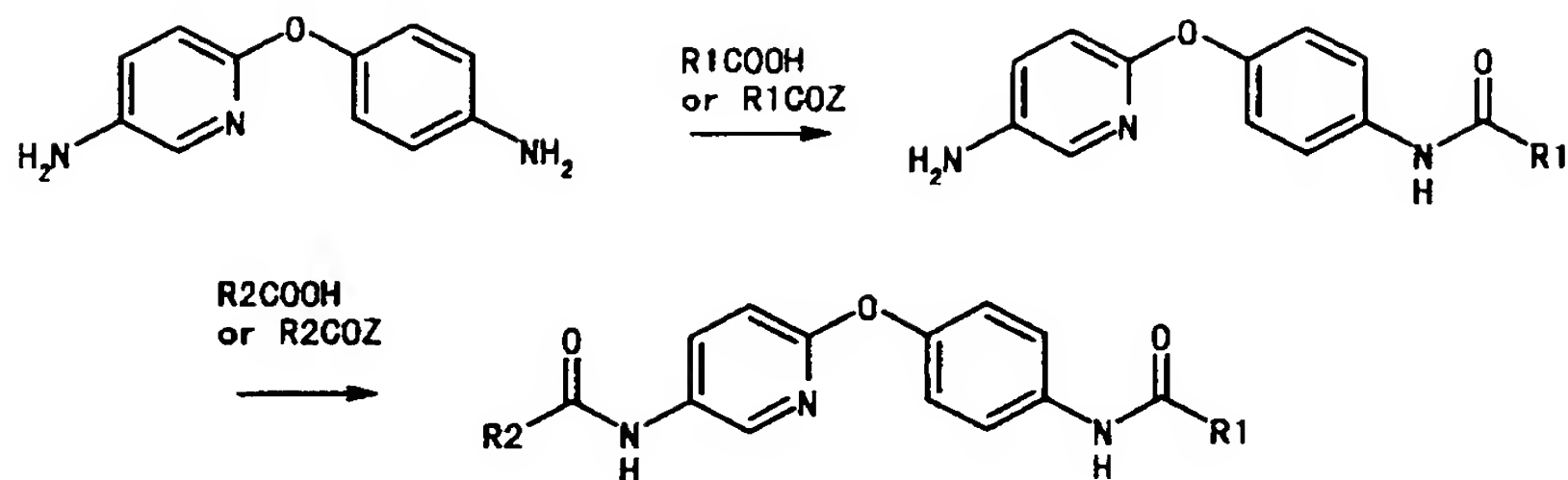


【 0 0 3 6 】

また本発明の化合物 (I) において、Xが酸素原子、nが0で、Aがピリジンで、化合物の両端の構造が異なるものは、たとえば下記に示すように、対応するジアミン化合物を原料とし、それぞれ対応する酸クロライド等の酸ハライドをジアミン化合物に対して約1当量、塩基存在下反応させるか、またはカルボン酸をジアミン化合物に対して約1当量、縮合剤存在下反応させることにより、ジアミン化合物の片端に置換基を導入し、さらに前段階で用いた酸ハライドまたはカルボン酸とは異なる構造を有する、酸ハライドまたはカルボン酸を同様に反応させ目的とする化合物を得ることができる。

【 0 0 3 7 】

【 化 9 】



【 0 0 3 8 】

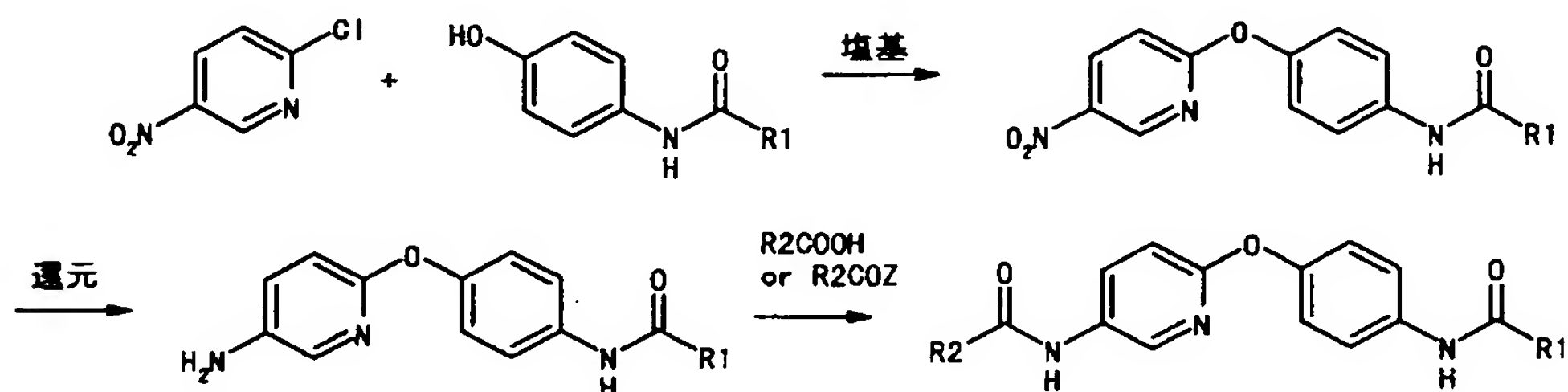
(ここで R 1 は置換基を有していてもよいアルキル基、置換基を有していてもよいシクロアルキル基、置換基を有していてもよいシクロアルケニル基、置換基を有していてもよいアリール基、または置換基を有していてもよく 1 以上のヘテロ原子を有する芳香族複素環基を、R 2 は置換基を有していてもよいアルキル基、置換基を有していてもよいシクロアルキル基を、Z はハロゲン原子を示す。)

【 0 0 3 9 】

またたとえば下記に示すようにジアミン化合物を経なくとも段階的にアシル基を導入することにより目的とする化合物を得ることができる。

【 0 0 4 0 】

【 化 1 0 】



【 0 0 4 1 】

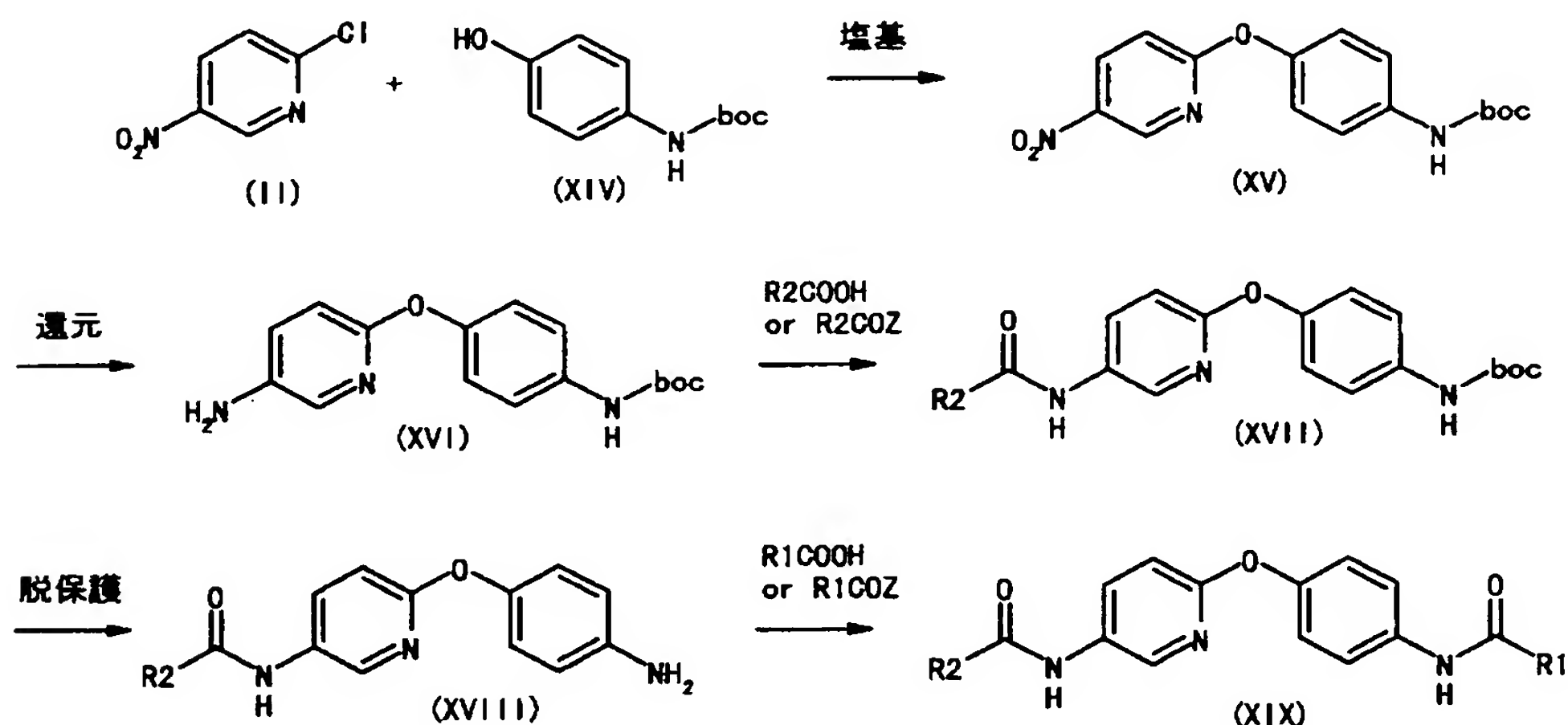
(ここで R 1 は置換基を有していてもよいアルキル基、置換基を有していてもよいシクロアルキル基、置換基を有していてもよいシクロアルケニル基、置換基を有していてもよいアリール基、または置換基を有していてもよく 1 以上のヘテロ

原子を有する芳香族複素環基を、R₂は置換基を有するシクロアルキル基、または置換基を有するシクロアルケニル基を、Zはハロゲン原子を示す。)

さらにたとえば下記に示すように中間体としてアミンの保護体を合成することにより、R₁の置換基を最後に導入する経路を経て合成することも可能である。

【0042】

【化11】



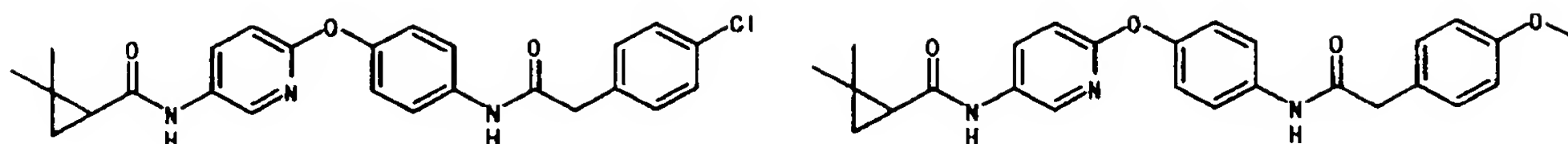
【0043】

(ここでR₁は置換基を有していてもよいアルキル基、置換基を有していてもよいシクロアルキル基、置換基を有していてもよいシクロアルケニル基、置換基を有していてもよいアリール基、または置換基を有していてもよく1以上のヘテロ原子を有する芳香族複素環基を、R₂は置換基を有するシクロアルキル基、または置換基を有するシクロアルケニル基を、Zはハロゲン原子を、bocはアミノ保護基を示す。)

以上に示した反応により例えば下記のような本発明の化合物を合成することができる。

【 0 0 4 4 】

【 化 1 2 】

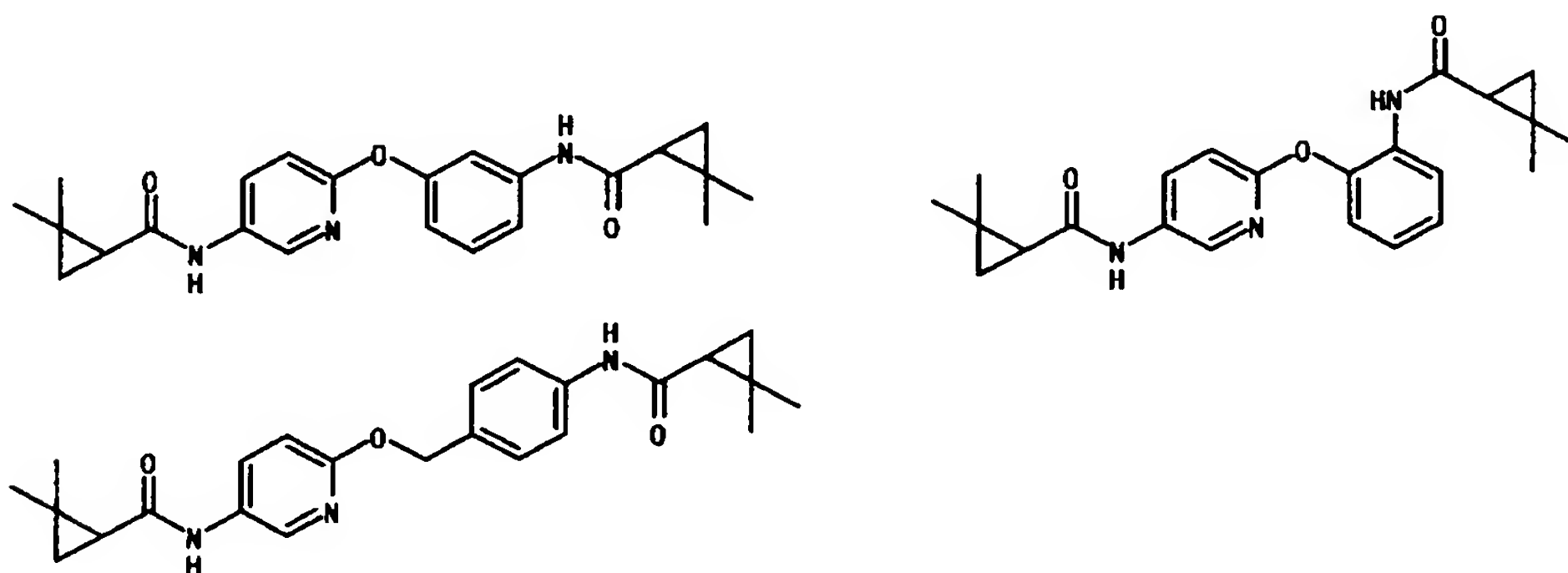


【 0 0 4 5 】

その他、これらの方法を応用して、または常法により、以下の化合物などを合成することができる。

【 0 0 4 6 】

【 化 1 3 】



【 0 0 4 7 】

なお、上記の方法で得られる本発明の化合物は、通常有機合成で用いられる、抽出、蒸留、結晶化、カラムクロマトグラフィー等の手法を用いて精製することができる。

【 0 0 4 8 】

得られた本発明の化合物は後述するように、AP-1またはNF- κ B活性化阻害活性を有し、これら転写因子を介した炎症性疾患に対する治療を行うのに有用である。すなわち、複数の炎症性サイトカイン、マトリックスメタロプロテアーゼ及び炎症性細胞接着因子などの遺伝子の転写を阻害し、ホルモン作用などの副作用がない抗炎症剤、抗リウマチ剤、免疫抑制剤、癌転移抑制剤、または抗ウイルス剤として有用である。

【 0 0 4 9 】

本発明の化合物を抗炎症剤等として使用する場合、経口投与、静脈内投与、経皮投与、点眼投与することができる。投与量は投与する患者の症状、年齢、投与方法によって異なるが、通常 1 ～ 3000mg/kg/日である。

【 0 0 5 0 】

本発明の化合物は常法により製剤化することができる。製剤の形としては注射剤、錠剤、顆粒剤、細粒剤、散剤、カプセル剤、クリーム剤、座薬などが挙げられ、製剤用担体としては、例えば、乳糖、ブドウ糖、D-マンニトール、澱粉、結晶セルロース、炭酸カルシウム、カオリン、デンプン、ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、エタノール、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム塩、ステアリン酸マグネシウム、タルク、アセチルセルロース、白糖、酸化チタン、安息香酸、パラオキシ安息香酸エステル、デヒドロ酢酸ナトリウム、アラビアゴム、トラガント、メチルセルロース、卵黄、界面活性剤、白糖、単シロップ、クエン酸、蒸留水、エタノール、グリセリン、プロピレングリコール、マクロゴール、リン酸一水素ナトリウム、リン酸二水素ナトリウム、リン酸ナトリウム、ブドウ糖、塩化ナトリウム、フェノール、チメロサル、パラオキシ安息香酸エステル、亜硫酸水素ナトリウム等があり、製剤の形に応じて、本発明の化合物と混合して使用される。

さらに、本発明の製剤中における本発明の有効成分の含有量は、製剤の形によって大きく変動し、特に限定されるものではないが、通常は、組成物全量に対して 0.01 ～ 100 重量%、好ましくは 1 ～ 100 重量%である。

【 0 0 5 1 】

【実施例】

次に、実施例により本発明をさらに詳細に述べるが、これに限定されるものではない。

【 0 0 5 2 】

(実施例 1)

工程 1

ジメチルホルムアミド (40ml) に水素化ナトリウム (3.05g, 76mmol) を加え、さらに 4-ニトロフェノール (III) (10.56g, 76mmol) を 0℃ にてゆっくり加えた。さらに 2-クロロ-5-ニトロピリジン (II) (6.0g, 38mmol) を加え 70℃ にて 3 時間攪拌した。反応終了後、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮を行いジニトロ体 (IV) を黄色固体として得た。これをエタノール (400ml) に溶解し、5%-パラジウム炭素 (530mg) を加え水素置換を行い、常圧にて還元を行った。反応終了後、セライト濾過によりパラジウム炭素を除去し、溶媒留去後にシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) で精製しジアミン体 (V) (2.035g, 27%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ = 6.67 (2H, d, J = 8.7Hz), 6.68 (1H, d, J = 8.7Hz), 6.89 (2H, d, J = 8.7Hz), 7.04 (1H, dd, J = 8.7, 3.0Hz), 7.69 (1H, d, J = 3.0Hz). MS(ESI) m/z 202 (MH⁺).

【 0 0 5 3 】

工程 2

工程 1 で得られたジアミン体 (V) (2.035g, 10mmol) をジクロロメタン (100ml) に溶解し、トリエチルアミン (4ml, 29mmol)、2, 2-ジメチルシクロプロパンカルボン酸クロライド (3.37g, 25mmol) を加え、室温にて 14 時間攪拌した。反応終了後、酢酸エチルで抽出し、常法に従い洗浄・乾燥・濃縮後シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製し目的とするジアミド体 (VI) (2.767g, 70%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6) δ = 0.75-0.82 (2H, m), 0.96-1.01 (2H, m), 1.13-1.18 (12H, m), 1.61-1.68 (2H, m), 6.93 (1H, d, J = 8.7Hz), 7.00 (2H, d, J = 8.7Hz), 7.60 (2H, d, J = 8.7Hz), 8.05 (1H, dd, J = 8.7, 2.7Hz), 8.31 (1H, d, J = 2.7Hz), 10.07 (1H, s), 10.22 (1H, s). MS(ESI) m/z 394 (MH⁺)

【 0 0 5 4 】

(実施例 2)

実施例 1 と同様の方法に従い、4-ニトロベンゼンチオールと 2-クロロ-5-ニトロピリジンを原料として実施例 2 化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ = 0.82-0.86 (2H, m), 1.17-1.26 (14H, m), 1.41-1.45 (2

H, m), 6.87(1H, d, J=8.7Hz), 7.44(2H, d, J=8.7Hz), 7.52-7.55(2H, m), 7.78-7.81(2H, m), 7.86-7.88(1H, m), 8.37(1H, d, J=2.4Hz) . MS(ESI) m/z 410(MH+).

【 0 0 5 5 】

(実施例 3)

2-クロロ-5-ニトロピリジン (II) (9.5g, 60mmol)、パラフェニレンジアミン塩酸塩 (10.9g, 60mmol) のジメチルホルムアミド (50ml) にトリエチルアミン (35ml) を加え室温で 14 時間攪拌した。反応終了後水に注ぎ、得られた固体を濾取し、N-(4-ニトロピリジン-2-イル) パラフェニレンジアミンを褐色固体として得た。これをエタノール (800ml) に溶解し、5%-パラジウム炭素 (2g) を加え水素置換を行い、常圧下 70℃ にて 6 時間還元を行った。反応終了後、セライト濾過によりパラジウム炭素を除去し、酢酸エチルとヘキサンの混合溶媒により洗浄し、N-(4-アミノピリジン-2-イル) パラフェニレンジアミン (8.8g, 75%) を得た。

以下、実施例 1 の工程 2 と同様の方法に従い、上記アミン体を原料として実施例 3 化合物を合成した。

¹H-NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ =0.70-0.80(2H, m), 0.93-0.99(2H, m), 1.15(12H, s), 1.58-1.66(2H, m), 6.74(1H, d, J=9.0Hz), 7.44(2H, d, J=9.0Hz), 7.50(2H, d, J=9.0Hz), 7.77(1H, dd, J=9.0, 2.7Hz), 8.28(1H, d, J=2.7Hz), 8.77(1H, s), 9.86(1H, s), 9.92(1H, s) . MS(ESI) m/z 393(MH+).

【 0 0 5 6 】

(実施例 4)

工程 1 : 2-アセトアミド-5-トリメチルスタニルピリジン (VII) の合成
2-アミノ-5-ブロモピリジン (1g, 5.8mmol) のジクロロメタン (50ml) 溶液に、トリエチルアミン (1ml, 7.2mmol)、無水酢酸 (0.6ml, 6.35mmol)、および 4-ジメチルアミノピリジン (1mg) を加え室温で 15 時間攪拌した。反応終了後、溶媒留去後に塩酸で産生にした後に酢酸エチルで抽出し、常法に従い洗浄・乾燥・濃縮し 2-アセトアミド-5-ブロモピリジン (808mg, 65%) を白色結晶として得た。この 2-アセトアミド-5-ブロモピリジン (30mg, 0.14mmol)

ol)、ヘキサメチルジチン (110mg, 0.336mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (10mg, 0.01mmol) のトルエン (3ml) 溶液をアルゴン雰囲気下 100℃にて 18 時間攪拌した。反応終了後、固形物を濾別し、濾液を酢酸エチルで抽出し、常法に従い洗浄・乾燥・濃縮後、シリカゲル薄層クロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製し 2-アセトアミド-5-トリメチルスタニルピリジン (VII) (10mg, 23%) を得た。

¹H-NMR(300MHz, CDCl₃) δ = 0.32(9H, s), 2.20(3H, s), 7.77(1H, dd, J=8.1, 1.5Hz), 8.14(1H, d, J=8.1Hz), 8.25(1H, d, J=1.5Hz). MS(ESI) m/z 301(MH⁺).

【0057】

工程 2：パラジウム錯体 (VIII) の合成

4-ニトロベンゾイルクロライド (926mg, 5mmol) とテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (2.89g, 2.5mmol) のベンゼン (50ml) 溶液を室温で 6 時間攪拌した。反応終了後、溶媒留去後にエーテルで洗浄しパラジウム錯体 (VIII) を淡橙色結晶 (2.08g) として得た。

¹H-NMR(300MHz, CDCl₃) δ = 7.21-7.39(18H, m), 7.59-7.71(14H, m), 7.80(2H, d, J=9.0Hz).

【0058】

工程 3：(XII) の合成

工程 1 で得られた 2-アセトアミド-5-トリメチルスタニルピリジン (VII) (100mg, 0.336mmol) と工程 2 で得られたパラジウム錯体 (VIII) (390mg, 0.48mmol) のトルエン (20ml) 溶液をアルゴン雰囲気下 100℃で 2 時間攪拌した。反応終了後、希塩酸に注ぎ、酢酸エチルで抽出し、常法に従い洗浄・乾燥・濃縮後シリカゲルクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製し目的とする 2-アセトアミド-5-(4-ニトロフェニルカルボニル)ピリジン (IX) を淡黄色結晶 (18mg, 20%) として得た。

得られた 2-アセトアミド-5-(4-ニトロフェニルカルボニル)ピリジン (IX) (18mg, 0.063mmol) と FeSO₂·7H₂O (200mg, 0.72mmol) を水 (4ml) とエタノール (0.5ml) の混合溶媒中、10 分間加熱環流した。アンモニア水

を100mg加えてさらに20分間環流した。反応終了後、固形物を濾別し、濾液を酢酸エチルで抽出し、常法に従い洗浄・乾燥・濃縮して2-アセトアミド-5-(4-アミノフェニルカルボニル)ピリジンを黄色油状物(11mg)として得た。

得られた2-アセトアミド-5-(4-アミノフェニルカルボニル)ピリジン(20mg)を4規定塩酸(3ml)中70℃で2時間攪拌した。反応終了後に酢酸エチル抽出し、常法に従い洗浄・乾燥・濃縮後、シリカゲル薄層クロマトグラフィー(酢酸エチル)で精製し2-アミノ-5-(4-アミノフェニルカルボニル)ピリジン(X)(5mg)を淡黄色結晶として得た。

得られた2-アミノ-5-(4-アミノフェニルカルボニル)ピリジン(X)(5mg, 0.022mol)のピリジン(3ml)溶液に、4-ジメチルアミノピリジン(0.5mg)および2,2-ジメチルシクロプロパンカルボン酸クロライド(28mg, 0.2mmol)を加え、室温にて3時間攪拌した。反応終了後酢酸エチル抽出し、常法に従い洗浄・乾燥・濃縮し目的とするジアミド体(XI: R= 2,2-ジメチルシクロプロパン)を黄色油状物(15mg)として得た。

得られたジアミド体(XI: R= 2,2-ジメチルシクロプロパン)(14mg)のエタノール(3ml)溶液に、水素化ホウ素ナトリウム(3mg)を加え室温で2時間攪拌した。反応終了後溶媒を留去し、シリカゲル薄層クロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン)で精製し目的とするアルコール体(XII: R= 2,2-ジメチルシクロプロパン)(5mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ =0.80-0.92(2H, m), 1.15-1.24(14H, m), 1.37-1.47(2H, m), 5.80(1H, s), 7.28(2H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 7.35-7.43(1H, brs), 7.49(2H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 7.60-7.67(1H, m), 8.14(1H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 8.19-8.23(1H, m), 8.30-8.40(1H, brs). MS(ESI) m/z 408(MH+).

【0059】

(実施例5)

実施例4で得られたアルコール体(XII: R= 2,2-ジメチルシクロプロパン)(3mg)のエタノール溶液(2ml)に20%-水酸化パラジウム炭素(1mg)、4規定塩酸(50mg)を加え、水素置換をして50℃で4時間攪拌した。反応終了後、固形物を濾別し、濾液を酢酸エチルで抽出し、常法に従い洗浄・乾燥・濃縮後、

シリカゲルクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン）で精製し目的とするメチレン体（XIII：R= 2,2-ジメチルシクロプロパン）（1mg）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ = 0.80-0.90 (2H, m), 1.12-1.28 (14H, m), 1.34-1.42 (2H, m), 3.88 (2H, s), 7.06-7.13 (4H, m), 7.40-7.49 (4H, m), 8.06-8.12 (1H, m).
MS (ESI) m/z 392 (MH⁺).

【0060】

（実施例 6）

工程 1：5-アセトアミド-2-トリメチルスタニルピリジンの合成

2-ブロモ-5-ニトロピリジン（3g, 14.8mmol）、鉄（25g, 446mmol）の酢酸（80ml）を室温で 15 時間攪拌した。反応終了後、酢酸エチルで抽出し、常法に従い洗浄・乾燥・濃縮し 5-アミノ-2-ブロモピリジン（2.256g, 89%）を白色結晶として得た。

得られた 5-アミノ-2-ブロモピリジン（1.75g, 10.2mmol）の無水酢酸（1.5ml）にピリジン（3ml）を加え室温で 6 時間攪拌した。反応終了後、酢酸エチルで抽出し、常法に従い洗浄・乾燥・濃縮し 5-アセトアミド-2-ブロモピリジン（2.135g, 98%）を白色結晶として得た。

得られた 5-アセトアミド-2-ブロモピリジン（1.3g, 6mmol）、ヘキサメチルジチン（5g, 15.3mmol）、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（1g, 0.87mmol）のトルエン（100ml）溶液をアルゴン雰囲気下 100℃にて 6 時間攪拌した。反応終了後、固形物を濾別し、濾液を酢酸エチルで抽出し、常法に従い洗浄・乾燥・濃縮後、シリカゲルクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン）で精製し、5-アセトアミド-2-トリメチルスタニルピリジン（1.45g, 80%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ = 0.33 (9H, s), 2.19 (3H, s), 7.68 (1H, d, J =7.8Hz), 8.04 (1H, dd, J =7.8, 2.4Hz), 8.66 (1H, d, J =2.4Hz). MS (ESI) m/z 301 (MH⁺).

【0061】

以下、実施例 4 の工程 3 と同様の方法に従い、上記 5-アセトアミド-2-トリメチルスタニルピリジンと実施例 4 の工程 2 化合物で得られたパラジウム錯体

(VIII) を原料として、実施例 6 化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ = 0.78-0.91 (2H, m), 1.16-1.26 (14H, m), 1.36-1.46 (2H, m), 5.68 (1H, s), 7.03-7.10 (1H, m), 7.22-7.31 (2H, m), 7.38-7.52 (2H, m), 7.94-8.02 (1H, m), 8.51-8.57 (1H, m). MS (ESI) m/z 408 (MH⁺).

【 0 0 6 2 】

(実施例 7)

実施例 5 と同様の方法に従い、実施例 6 化合物を原料として実施例 7 化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ = 0.78-0.92 (2H, m), 1.16-1.28 (14H, m), 1.35-1.46 (2H, m), 4.06 (2H, s), 7.05 (1H, d, J =8.7Hz), 7.16 (2H, d, J =7.8Hz), 7.27-7.36 (1H, m), 7.37-7.50 (3H, m), 8.02-8.09 (1H, m), 8.44 (1H, d, J =2.7Hz). MS (ESI) m/z 392 (MH⁺).

【 0 0 6 3 】

(実施例 8)

工程 1 : (XIV) の合成

水 (100ml)、ジオキサン (100ml) の混合溶液に水酸化ナトリウム (10g) を溶解し、氷冷下 4-ヒドロキシアニンリン (10.9g, 0.1mol) を加え、さらに Boc₂O (27.3g, 0.125mmol) をゆっくり加え、0℃にて4時間攪拌した。反応終了後に溶媒を減圧留去し、塩化アンモニウム水溶液にて中和し、酢酸エチルで抽出し、常法に従い洗浄・乾燥・濃縮後シリカゲルクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製し目的とする 4-tert-ブトキシカルボニルアミノフェノール (XIV) を白色結晶 (12.3g, 58%) として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz CDCl_3) δ = 1.53 (9H, s), 5.30 (1H, brs), 6.35 (1H, brs), 6.73 (2H, d, J =8.7Hz), 7.15 (2H, d, J =8.7Hz).

【 0 0 6 4 】

工程 2 (XV) の合成

工程 1 で得られた 4-tert-ブトキシカルボニルアミノフェノール (XIV) (8.36g, 40mmol)、2-クロロ-5-ニトロピリジン (II) (6.24g, 40mmol)、炭酸カリウム (11.04g, 80mmol) をジメチルホルムアミド (100ml) 中、80℃に

て3時間加熱攪拌した。反応終了後に溶媒を減圧留去し、酢酸エチルで抽出し、常法に従い洗浄・乾燥・濃縮後、エタノール／酢酸エチル混合溶媒で再結晶し目的とするエーテル体 (XV) を黄色結晶 (11.88g, 90%) として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz CDCl_3) δ = 1.55 (9H, s), 6.54 (1H, brs), 7.01 (1H, d, J = 8.5Hz), 7.10 (2H, d, J = 8.7Hz), 7.45 (2H, d, J = 8.7Hz), 8.47 (1H, dd, J = 8.5, 2.5Hz), 9.04 (1H, d, J = 2.5Hz).

【 0 0 6 5 】

工程 3 (XVI) の合成

工程 2 で得られたエーテル体 (XV) (2g, 6.6mmol) のエタノール (50ml)、ジオキサン (20ml) 混合溶媒に、10%-パラジウム炭素 (1g) を加え、5気圧の水素圧にて室温 15 時間で還元を行った。反応終了後、固形物を濾別し、濾液をシリカゲルクロマトグラフィー (酢酸エチル／ヘキサン) で精製し目的とする還元体 (XVI) (1.90g, 93%) を得た

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz CDCl_3) δ = 1.55 (9H, brs), 6.44 (1H, brs), 6.74 (1H, d, J = 8.5Hz), 7.01 (2H, d, J = 8.7Hz), 7.06 (1H, dd, J = 8.5, 3.0Hz), 7.34 (2H, d, J = 8.7Hz), 7.70 (1H, d, J = 3.0Hz).

【 0 0 6 6 】

工程 4 (XVII: R2 = 2,2-ジメチルシクロプロパン) の合成

工程 3 で得られた還元体 (XVI) (1.6g, 5.3mmol)、トリエチルアミン (2g, 20mmol) のジクロロメタン (100ml) 溶液に、2, 2-ジメチルシクロプロパンカルボン酸クロライド (1.05mg, 8mmol) のジクロロメタン (10ml) 溶液を加え、室温で4時間攪拌した。反応終了後に溶媒を減圧留去し、酢酸エチルで抽出し、常法に従い洗浄・乾燥・濃縮後シリカゲルクロマトグラフィー (酢酸エチル／ヘキサン) で精製し目的とするアミド体 (XVII: R2 = 2,2-ジメチルシクロプロパン) を白色結晶 (1.95g, 67%) として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz DMSO-d_6) δ = 0.76-0.83 (1H, m), 0.95-1.02 (1H, m), 1.17 (3H, s), 1.19 (3H, s), 1.55 (9H, brs), 1.60-1.66 (1H, m), 6.92 (1H, d, J = 9.1Hz), 6.99 (2H, d, J = 8.7Hz), 7.44 (2H, d, J = 8.7Hz), 8.03 (1H, dd, J = 9.1, 3.8Hz), 8.30 (1H, d, J = 3.8Hz), 9.33 (1H, s), 10.20 (1H, s).

【 0 0 6 7 】

工程 5 (XVIII: R₂= 2,2-ジメチルシクロプロパン) の合成

工程 4 で得られたアミド体 (XVII: R₂= 2,2-ジメチルシクロプロパン) (1.6g, 4mmol) のジオキサン (50ml) 溶液に 4 規定塩酸-ジオキサン溶液 (20ml) を加え 60℃ にて 20 時間攪拌した。反応終了後に水を加え、溶媒を減圧留去後に酢酸エチルで抽出し、常法に従い洗浄・乾燥・濃縮し目的とするアミン体 (XVIII: R₂= 2,2-ジメチルシクロプロパン) を褐色油状物 (1.35g, 定量的) として得た。

¹H-NMR(300MHz CDCl₃) δ =0.80-0.88(1H, m), 1.15-1.25(7H, m), 1.35-1.42(1H, m), 6.68(2H, d, J=8.7Hz), 6.79(1H, d, J=8.9Hz), 6.91(2H, d, J=8.7Hz), 7.41(1H, brs), 8.06-8.10(2H, m).

【 0 0 6 8 】

工程 6 (XIX: R₁=R₂= 2,2-ジメチルシクロプロパン) の合成

工程 5 で得られたアミン体 (XVIII: R₂= 2,2-ジメチルシクロプロパン) (1.3g, 4.4mmol)、トリエチルアミン (1.5g, 15mmol) のジクロロメタン溶液 (50ml) に、4-クロロフェニルアセチルクロライド (1.66g, 8.8mmol) のジクロロメタン溶液 (3ml) を加え、室温で 20 時間攪拌した。反応終了後に溶媒を減圧留去し、酢酸エチルで抽出し、常法に従い洗浄・乾燥・濃縮後シリカゲルクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製し目的とするアミド体 (XIX: R₁=4-クロロフェニルメチル、R₂= 2,2-ジメチルシクロプロパン) を白色結晶 (1.1g, 60%) として得た。

¹H-NMR(300MHz DMSO-d₆) δ =0.76-0.83(1H, m), 0.95-1.02(1H, m), 1.17(3H, s), 1.19(3H, s), 1.60-1.66(1H, m), 3.65(2H, s), 6.94(1H, d, J=9.1Hz), 7.03(2H, d, J=8.7Hz), 7.34-7.42(4H, m), 7.59(2H, d, J=8.7Hz), 8.05(1H, dd, J=9.1, 3.8Hz), 8.30(1H, d, J=3.8Hz), 10.20(1H, s). MS(ESI) m/z 450(MH⁺).

【 0 0 6 9 】

(実施例 9)

実施例 8 の工程 6 と同様の方法に従い、4-メトキシフェニルアセチルクロラ

イドと実施例 8 の工程 5 で得られたアミン体 (XVIII) を原料として、実施例 9 化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ = 0.72-0.76 (1H, m), 1.17-1.22 (7H, m), 1.38-1.49 (1H, m), 3.69 (2H, s), 3.81 (3H, s), 6.79-6.90 (4H, m), 6.99 (2H, d, J =8.7Hz), 7.26-7.33 (2H, m), 7.40 (2H, d, J =8.7Hz), 7.64 (1H, s), 8.06 (1H, s). MS (ESI) m/z 446 (MH+).

【 0 0 7 0 】

(実施例 1 0)

実施例 1 と同様の方法に従い、3-ニトロフェノールと2-クロロ-5-ニトロピリジンを原料として、実施例 1 0 化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6) δ = 0.74-0.84 (2H, m), 0.94-1.02 (2H, m), 1.12 (3H, s), 1.15 (6H, s), 1.17 (3H, s), 1.60-1.67 (2H, m), 6.70-6.76 (1H, m), 6.99 (1H, d, J =8.7Hz), 7.24-7.44 (3H, m), 8.08 (1H, dd, J =8.7, 2.7Hz), 8.35 (1H, d, J =2.7Hz), 10.14 (1H, brs), 10.25 (1H, brs). MS (ESI) m/z 394 (MH+).

【 0 0 7 1 】

(実施例 1 1)

実施例 1 と同様の方法に従い、2-ニトロフェノールと2-クロロ-5-ニトロピリジンを原料として、実施例 1 1 化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6) δ = 0.82-0.87 (2H, m), 0.98-1.03 (2H, m), 1.12-1.18 (14H, m), 1.64-1.70 (2H, m), 6.96-7.17 (3H, m), 7.43 (1H, d, J =8.4Hz), 8.08 (1H, dd, J =8.4, 3.0Hz), 8.27-8.31 (1H, m), 8.59 (1H, d, J =3.0Hz), 9.42 (1H, brs), 10.22 (1H, brs). MS (ESI) m/z 394 (MH+).

【 0 0 7 2 】

(実施例 1 2)

2-ヒドロキシ-5-ニトロピリジン (700mg, 5mmol) のジメチルホルムアミド (10ml) 溶液に水素化ナトリウム (240mg, 12mmol) を加え、さらに4-ニトロベンジルブロマイド (1.08g, 5mmol) を加え室温にて20時間攪拌した。反応終了後、酢酸エチルで抽出し、常法に従い洗浄・乾燥・濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン、酢酸エチル) で精製し目的とするジニ

ト口体を得た。これをエタノール（50ml）に溶解し、5％-パラジウム炭素（100mg）を加え水素置換を行い、常圧にて還元を行った。反応終了後、セライト濾過によりパラジウム炭素を除去し、溶媒留去後にシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル）で精製しジアミン体（430mg, 40%）を得た。

【 0 0 7 3 】

以下、実施例 1 の工程 2 と同様の方法に従い、上記ジアミン体を原料として実施例 1 2 化合物を合成した。

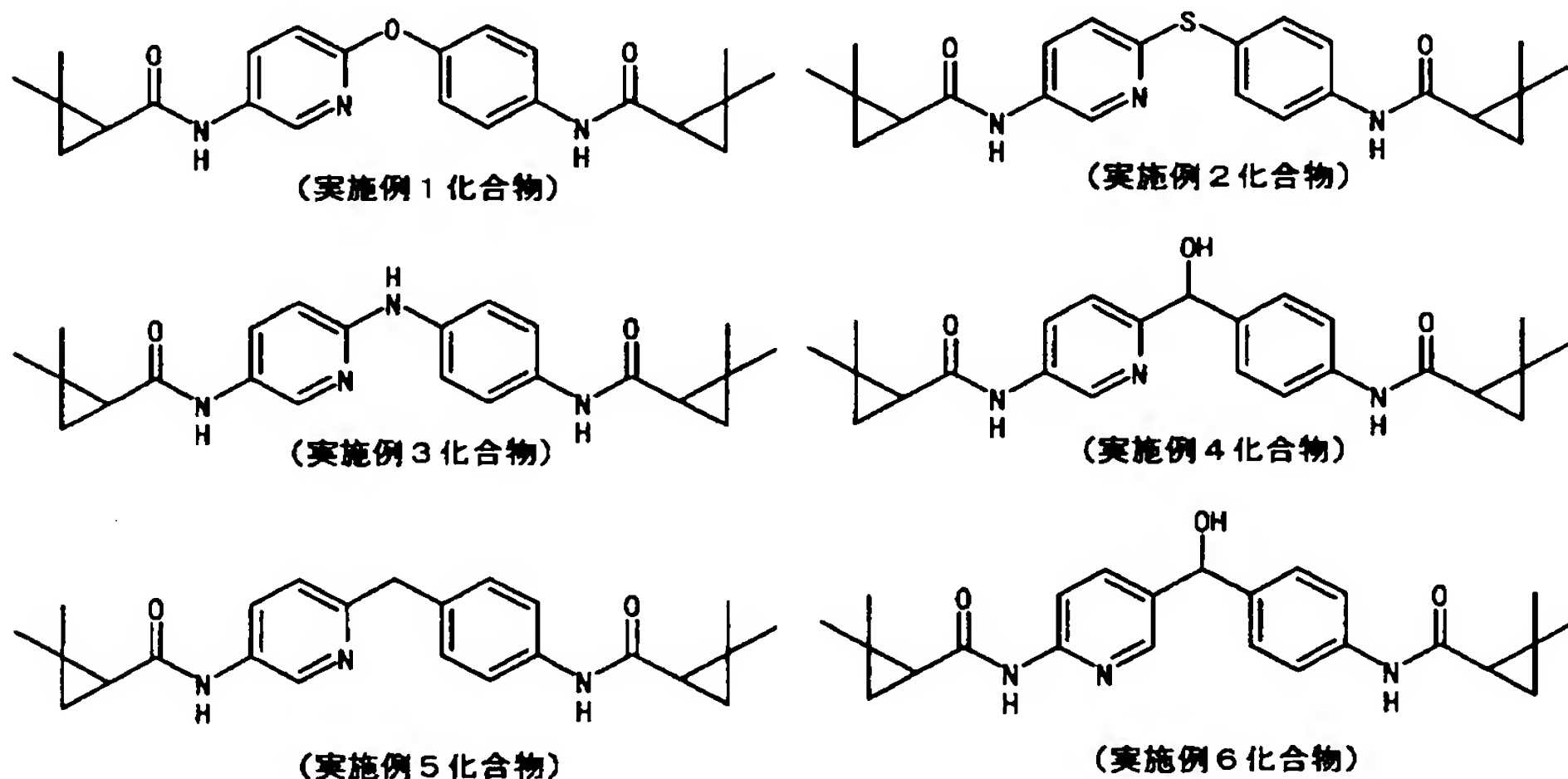
$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6) δ = 0.73-0.80 (2H, m), 0.90-1.00 (2H, m), 1.10-1.19 (12H, s), 1.50-1.58 (1H, m), 1.60-1.68 (1H, m), 4.97 (1H, d, J =12.4Hz), 5.30 (1H, d, J =12.4Hz), 6.43 (1H, d, J =9.9Hz), 7.20 (2H, d, J =8.4Hz), 7.41 (1H, dd, J =9.9, 3.0Hz), 7.54 (2H, d, J =8.4Hz), 8.12 (1H, d, J =3.0Hz), 9.82 (1H, brs), 10.08 (1H, brs). MS(ESI) m/z 408(MH $^+$).

【 0 0 7 4 】

以下に実施例 1 から実施例 1 2 で合成した化合物をしめす

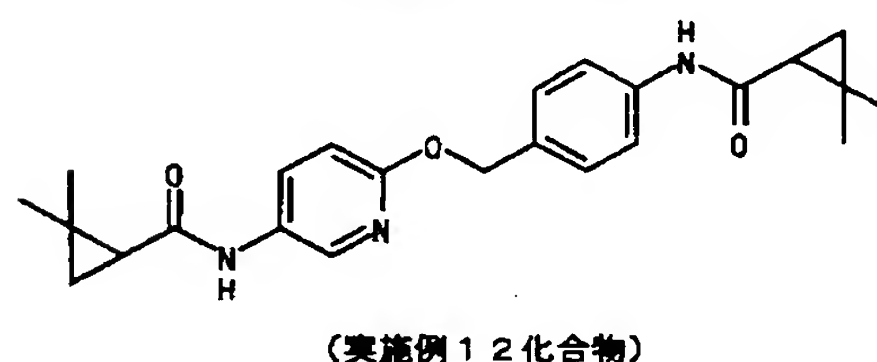
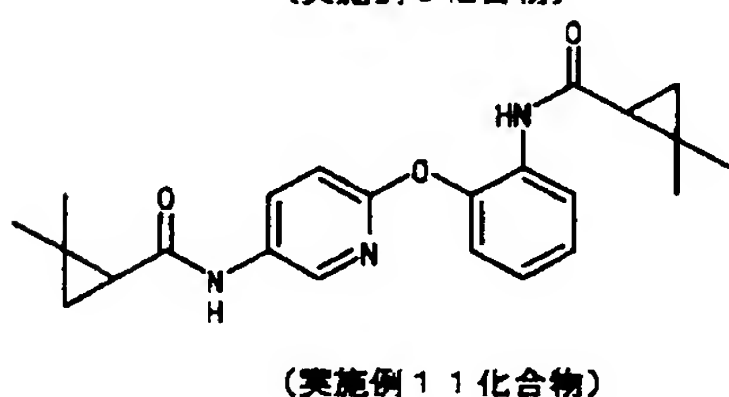
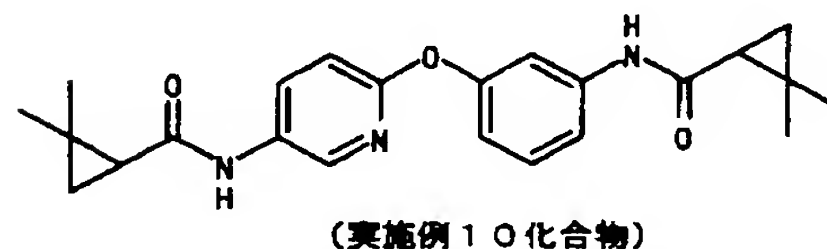
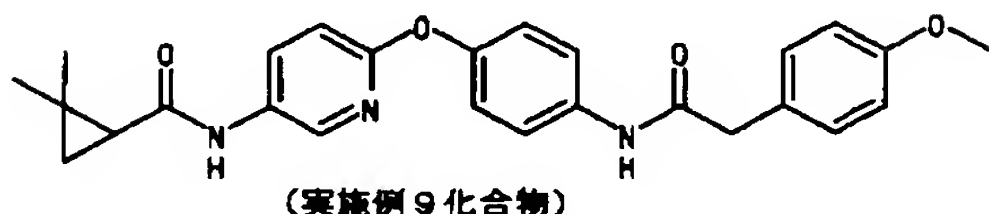
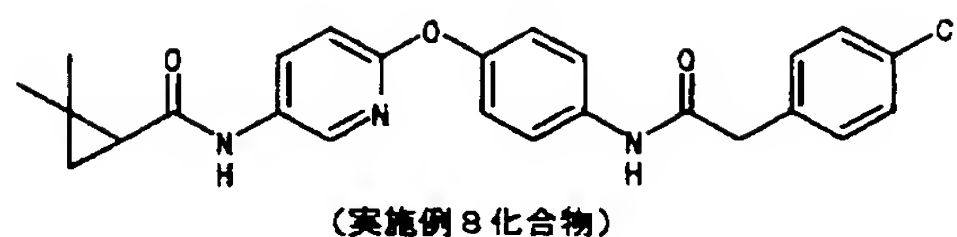
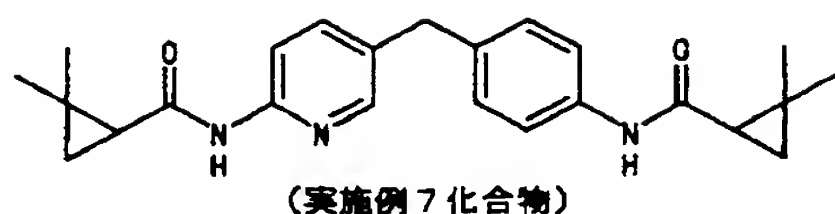
【 0 0 7 5 】

【 化 1 4 】



【 0 0 7 6 】

【 化 1 5 】



【 0 0 7 7 】

(実施例 13)

NF- κ B 阻害評価

SV40 大型 T 抗原にて不死化させたヒト正常さい帯静脈内皮細胞 (HUVEC) に、免疫グロブリンカッパ軽鎖エンハンサー由来の NF- κ B 結合配列を 6 回タンデムに並べたものを融合した SV40 最小プロモーターによりドライブされる大腸菌 β -galactosidase (β -gal) 遺伝子を安定的に導入した細胞を用いた。細胞は 10% FBS を添加した RPMI 培地にて継代培養し、実験開始日の前日に、 1×10^4 / well の濃度で 96 well プレートにまいた。本発明の化合物は DMSO に適当な濃度で溶解し、96 well プレートに、DMSO の最終濃度が 1% 以下となるように添加した。化合物添加後の 30 分に最終濃度 50 ng/ml となるようにそれぞれの well に 1 ng/ml の IL- 1β で NF- κ B 活性を誘導し、16 時間後に β -gal 活性を測定した。 β -gal の測定は化学発光基質 (Galacton-Light-Plus : ベーリンガーマンハイム社) を使い、本試薬に付属のプロトコールに従って行い、測定はルミネッセンサー (アトー社) を用いた。本評価系においては、既存の NF- κ B 阻害剤であるグルココルチコイドに

より、IL-1 β により誘導される β -gal活性はほぼ完全に抑制された。

【0078】

表1に評価結果を示す。

【0079】

【表1】

| 試験化合物 | NF κ B阻害活性 IC50 (ug/ml) |
|-------|--------------------------------|
| 実施例1 | 0.5 |
| 実施例2 | 0.3 |
| 実施例3 | 0.8 |
| 実施例4 | 1 |
| 実施例5 | 0.9 |
| 実施例6 | 0.4 |
| 実施例7 | 1.5 |
| 実施例8 | 0.3 |
| 実施例9 | 0.2 |

【0080】

(実施例14)

AP-1阻害評価

SV40大型T抗原にて不死化させたヒト正常さい帯静脈内皮細胞(HUVEC)に、ヒトMMP-1遺伝子エンハンサー由来のAP-1結合配列を4回タンデムに並べたものを融合したSV40最小プロモーターによりドライブされる大腸菌 β -galactosidase(β -gal)遺伝子を安定的に導入した細胞を用いた。細胞は10%FBSを添加したRPMI培地にて継代培養し、実験開始日の前日に、 1×10^4 /wellの濃度で96wellプレートに撒いた。本発明の化合物はDMSOに適当な濃度で溶解し、96wellプレートに、DMSOの最終濃度が1%以下となるように添加した。化合物添加後の30分に最終濃度50ng/mlとなるようにそれぞれのwellにホルボール-12-ミリステート-13-アセテート(PMA)を添加し、16時間後に β -gal活性を測定した。 β -galの測定は化学発光基質(Galacton-Li

g h t - P l u s : ベーリンガー・マンハイム社) を用い、本試薬に付属のプロトコールに従って行い、測定はルミネッセンサー (アトー社) を用いた。本評価系においては、既存の A P - 1 阻害剤であるグルココルチコイドにより、P M A により誘導される β - g a l 活性はほぼ完全に抑制された。

本評価にて実施例 1 から 1 2 の化合物は抑制効果を示した。

【 0 0 8 1 】

【発明の効果】

上記の結果からも明らかなように、本発明の化合物は A P - 1 または N F - κ a p p a B 活性化阻害活性を有し、これら転写因子を介した炎症性疾患に対する治療を行うのに有用である。すなわち、複数の炎症性サイトカイン、マトリックスメタロプロテアーゼ及び炎症性細胞接着因子などの遺伝子の転写を阻害し、ステロイドにみられるホルモン性の副作用がない、抗炎症剤、抗リウマチ剤、免疫抑制剤、癌転移抑制剤、また抗ウイルス剤として有用である。

【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 炎症性疾患の治療に有効な薬剤を提供することにある。

【解決手段】 ベンゼン誘導体または製薬学的に許容されるその塩を有効成分とする、A P - 1 活性化阻害剤、N F - k a p p a B 活性化阻害剤、炎症性サイトカイン産生阻害剤、マトリックスメタロプロテアーゼ産生阻害剤、炎症性細胞接着因子発現阻害剤、及び、抗炎症剤、抗リウマチ剤、免疫抑制剤、癌転移抑制剤、また抗ウイルス剤。

【選択図】 なし

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号 [000000066]

1. 変更年月日 1991年 7月 2日

[変更理由] 住所変更

住 所 東京都中央区京橋1丁目15番1号

氏 名 味の素株式会社